

*На правах рукописи*

**АРГУН МАДИНА ЗУРАБОВНА**

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЯИЧНИКОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ МАЛОЙ  
ВЕЛИЧИНЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**14.03.02 – Патологическая анатомия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Соломатина Антонина Андреевна**  
**Михалева Людмила Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры

**Духин Армен Олегович**

доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий патологоанатомическим отделением

**Щеголев Александр Иванович**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в 14.00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Хашукоева Асият Зульфифовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность исследования.** Опухоли яичников (ОЯ) продолжают оставаться одной из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, занимающей второе место среди всех новообразований женской репродуктивной системы (Жордания К.И. и соавт.2018). Распространенность нозологии в популяции варьирует от 7.0% до 14%; среди пациенток репродуктивного возраста составляет 20- 25% (Савельева Г.М. и соавт., 2017) Удельный вес обращений пациенток с ОЯ диаметром до 3,5 см, согласно имеющимся данным, составляет 23%- 47% (Kurman R. J. et.al., 2014).

Частота встречаемости рака яичников составляет 39,4% среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и не имеет тенденции к снижению, что обусловлено низкой эффективностью выявления заболевания на ранних стадиях, что диктует необходимость расширения арсенала диагностических методов исследования (Morgan R.J et.al.2016).

Актуальность в последнее десятилетие приобрела морфометрическая оценка параметров овариального резерва (ОР). Комплексный анализ патоморфологического исследования в сочетании с эхографическими и биохимическими маркерами овариального запаса может оказаться значимым в оценке ОР и определении тактики ведения пациенток с учетом гистологического варианта ОЯ.

### **Степень разработанности научной темы**

В настоящее время, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, нет единой точки зрения, определяющей тактику ведения пациенток репродуктивного возраста с ОЯ малой величины. Приоритетным остается эндо-видеохирургическое лечение. Несмотря на совершенствование эндо-видеохирургического лечения, свидетельствующее о преимуществе органосохраняющих операций, исследования, касающиеся оценки морфофункционального состояния яичников до и после оперативного лечения немногочисленны и противоречивы.

В соответствии с современной концепцией о сохранении фертильной функции, целесообразность оперативной тактики остается дискуссионной. Известно, что несмотря на соблюдение принципов функциональной хирургии, лапароскопическая цистэктомия доброкачественных опухолей яичников сопровождается непреднамеренным удалением интактной овариальной ткани, прилежащей к капсуле образования и, как следствие, к снижению ОР (Стрыгина В.А. и соавт., 2019). Остаются нерешенными вопросы влияния различных морфологических вариантов ОЯ на овариальную ткань еще до оперативного лечения.

Представляет научно-практический интерес изучение патогенетических механизмов снижения функциональной активности пораженной гонады, возможную причастность новообразования к дефектам процессов фолликуло- и стероидогенеза.

### **Цель исследования**

На основании изучения морфофункционального состояния яичников с использованием современных методов диагностики до и после оперативного лечения,

определить тактику ведения больных репродуктивного возраста с опухолями яичников малой величины.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности эхографической визуализации опухолей яичников малой величины с учетом гистологического варианта.
2. Определить значимость соноэластографии и шкалы серого цвета в диагностике характера яичниковых образований малой величины.
3. Изучить морфофункциональное состояние яичников до и после оперативного лечения, у пациенток репродуктивного возраста с опухолями яичников малой величины.
4. Оценить состояние репродуктивной функции у пациенток с опухолями яичников малой величины после оперативного лечения.
5. Разработать персонализированный подход в диагностике и ведении наблюдаемых с опухолями яичников малой величины.

### **Научная новизна**

В результате проведенного исследования расширены представления об особенностях эхографической визуализации различных вариантов опухолей яичников малой величины. Обоснована целесообразность комплексного УЗ-исследования в сочетании с соноэластографией (СЭГ) в дифференциальной диагностике.

Получены приоритетные данные по оценке морфофункционального состояния яичников до и после оперативного лечения. Мультифакторный анализ критериев функциональной активности оперированных гонад продемонстрировал зависимость фолликуло- и лютеогенеза от морфологического варианта опухоли.

Дополнены теоретические сведения о патогенетических механизмах влияния различных гистологических типов яичниковых опухолей на овариальную ткань.

На основании комплексной оценки эхографических и биохимических индикаторов в сочетании с показателями морфометрического исследования, расширено представление о состоянии овариального резерва у пациенток с опухолями яичников малой величины с учетом гистогенеза яичникового образования.

Доказана необходимость дифференцированного подхода по ведению пациенток с опухолями яичников небольшой величины с учетом морфологического варианта.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что оптимизация первичного диагностического звена, включающая внедрение метода СЭГ в комплексное УЗ-исследование, позволяет предположить злокачественную трансформацию ОЯ на ранних стадиях заболевания.

На основании проведенного анализа эхографических и сывороточных индикаторов ОР в сочетании с параметрами морфометрии, дана комплексная оценка морфофункционального состояния яичников с учетом гистологического строения ОЯ. Разработаны практические рекомендации по ведению пациенток с ОЯ малой величины с учетом морфологического варианта.

### **Методология и методы исследования**

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении морфофункционального состояния яичников с использованием современных методов диагностики у пациенток репродуктивного возраста до и после оперативного лечения доброкачественных ОЯ малой величины.

Диагностический алгоритм включал в себя изучение клинико-анамнестических, эндоскопических и патоморфологических показателей. В соответствии с аспектами доказательной медицины после архивации базы данных проводился статистический анализ полученных результатов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Визуализацию ОЯ малой величины следует осуществлять с использованием УЗИ в режиме 2D/3D с цветовой/энергетической доплерометрией. Включение метода СЭГ в комплексное УЗ-исследование позволяет повысить эффективность диагностики ОЯ.

2. Оценка ОР должна базироваться на результатах многоуровневого мониторинга с использованием ультразвуковых и биохимических индикаторов, морфометрического анализа.

3. Энуклеация опухолей яичников, сопровождается непреднамеренным удалением овариальной ткани и достоверно зависит от гистогенеза ОЯ: небольшая толщина фиброзной капсулы является неблагоприятным фактором в отношении повреждающего воздействия на подлежащую овариальную ткань, что непосредственно отражается на состоянии ОР.

4. Дифференцированный подход к ведению доброкачественных ОЯ малой величины заключается в необходимости хирургического лечения эпителиальных опухолей, независимо от размеров опухоли, возраста пациентки и репродуктивных планов в связи с наличием пролиферативного потенциала: учитывая низкую пролиферативную активность зрелых тератом, высокую редукцию фолликулярного пула во время энуклеации зрелых тератом малой величины, возможно проведение динамического мониторинга зрелых тератом диаметром до 2,5 см в течение полугода с учетом репродуктивных планов.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Статистическая обработка выполнялась с применением программ IBM® SPSS® Statistics 23.0.0.0, построение гистограмм проводилось в программе Microsoft Excel 2016. Данные представлялись с помощью методов описательной статистики. Количественные значения сравниваемых групп представлены как среднее отклонение ( $M \pm SD$ ). Достоверность различий между двумя группами оценивалась по критерию Стьюдента(t) при малой численности групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения  $p \leq 0,05$

#### **Апробация работы**

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: IV Европейском конгрессе по эндометриозу (Австрия, Вена 2018); XIII

Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва 2019); XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва 2019).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, сотрудников лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗМ г. Москвы и ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗ г. Москвы 13 марта 2020, протокол №8.

#### **Личный вклад автора**

Автором изучены современные отечественные и зарубежные источники литературы. Диссертантом лично проведена работа по клинико-инструментальному скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследования.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальностей: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности; 14.03.02 – Патологическая анатомия, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности.

#### **Реализация и внедрение результатов работы в практику**

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ (главный врач – к.м.н., Ефремова Н. М), ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ (главный врач – к.м.н., Латышкевич О.А.), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования (директор – д.м.н., профессор Михалева Л.М). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

#### **Публикации по теме работы**

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### Объем и структура диссертации

Работа изложена на 196 страницах печатного текста, состоит из 6 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 163 источника, из них 65 – отечественных и 98 – зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 21 таблицами, 10 диаграммами, 17 рисунками и 5 приложениями.

### Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена за период с 2017 по 2020 годы на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, профессор Курцер М.А), на базе лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Михалева Л.М.), в гинекологических отделениях ГKB №31 ДЗ г. Москвы (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.)

Согласно поставленной цели и задачам, обследовано 149 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными яичниковыми образованиями малой величины. В исследование включены наблюдаемые с наиболее часто встречающимися в клинической практике морфологическими вариантами ОЯ: серозная цистаденома (50) и муцинозная цистаденома (34), которые составили **первую группу (I)**.

Для удобства анализа, наблюдаемые с *серозными цистаденомами* были разделены с учетом морфологических особенностей капсулы образования на гладкостенные *серозные цистаденомы*- (22) и папиллярные *серозные цистаденомы* (28).

**Во вторую группу (II)** вошли 65 наблюдаемых со зрелой тератомой.

Изучено морфофункциональное состояние яичников до и после оперативного лечения, оценено состояние менструальной и репродуктивной функции.

Всем наблюдаемым было проведено оперативное лечение лапароскопическим доступом, при необходимости выполнялась экстренная интраоперационная гистологическая диагностика.

В работе описано 4 наблюдения с высокодифференцированной серозной карциномой малой величины, которые явились интраоперационной находкой. После гистологической интраоперационной верификации диагноза, пациенткам был выполнен соответствующий объем оперативного лечения, после которого наблюдаемые были направлены в специализированное лечебное учреждение и исключены из исследования.

*Критерии включения:* репродуктивный возраст от 20 до 42 лет, моностеральные доброкачественные образования яичников, величина которых варьировала от 0,9 до 3,5 см; отсутствие приема гормональных препаратов в течение полугода до оперативного лечения.

*Критерии исключения:* пациентки, перенесшие предшествующие операции на яичниках, имеющие в анамнезе злокачественные или пограничные опухоли, эндокринные заболевания, ожирение (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>), беременные.

Всем наблюдаемым проводилось общеклиническое, клинико-лабораторное и ультразвуковое исследование в 2D- и 3D-режиме с ЦДК, СЭГ.

Для оценки параметров ОР до и через 3, 6, 12 месяцев после хирургического лечения проводился мониторинг ультразвуковых и биохимических индикаторов ОР.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Logic P6 (GE Health Care, США) с использованием трансвагинального (3,3-10,0 МГц) датчика.

Динамическая оценка биохимических индикаторов ОР проводилась в режиме до и через 3, 6 и 12 месяцев после лапароскопической цистэктомии. Концентрацию стероидных и гипофизарных гормонов (Е<sub>2</sub>, ЛГ, ФСГ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, набор реактивов «Hoffman La Roche», Швейцария). Для определения сывороточной экспрессии АМГ использовался набор DRS (США) и Roche (Швейцария). У всех наблюдаемых на дооперационном этапе с помощью диагностического набора реактивов «Hoffman La Roche» (Швейцария) определялся уровень концентрации опухолеассоциированных антигенов СА-125, HE4. Лапароскопия выполнялась по стандартной методике с использованием оборудования «Karl Storz» (Германия).

*Патоморфологический анализ* удаляемого тканевого фрагмента включал гистологическое и морфометрическое исследование с последующей статической обработкой полученных результатов.

*Гистологическое исследование* проводилась по стандартной методике. Перед гистологическим анализом, образцы ткани фиксировали в 10%-ом нейтральном забуференном формалине. Гистологическая проводка осуществлялась на гистопроцессоре ASP30 фирмы Leica (Германия). После заливки в парафин, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты просматривали на микроскопе DMLB Leica (Германия). анализ полученных изображений выполнялся с помощью программного обеспечения ImageScore Color M, калибровка измерений производилась с помощью объекта-микрометра для микроскопа с ценой деления 0.01 мм

*Морфометрический анализ:* выполнялось измерение толщины удаленной ткани яичника (Т, мкм), толщины стенки яичникового образования (Е, мкм) и толщины фиброзной капсулы (F, мкм). Оценивали качественный и количественный состав фолликулов в удаленной ткани яичника, прилежащей к капсуле яичникового образования.

*Статистический анализ* полученных данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики с использованием пакета лицензионных компьютерных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2016. Статистически значимым результатом для всех видов анализа приняты

значения  $p \leq 0,05$ . Распределение внутри выборок отличалось от нормального, для попарного сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

Интерпретируя полученные клиничко-анамнестические данные, обращено внимание на отсутствие какой-либо клинической симптоматики у большинства наблюдаемых – 93(60,7%). Бессимптомное течение, особенно на начальных этапах развития, объясняет неудачи ранней диагностики патологического процесса и ведет к неуклонному росту злокачественного потенциала новообразований яичников (Асатурова А.В. и соавт., 2017).

Возраст обследуемых варьировал в диапазоне от 20 до 42 лет (средний возраст  $31,75 \pm 4,92$  года). Исследуемые **I группы** в большинстве наблюдений находились в возрастном периоде от 37 до 42 лет 59 (71,5%); в группе зрелых тератом возраст пациенток у 49(75,3%) не превышал 31 года.

В ходе исследования обнаружен ряд эхографических особенностей яичниковых образований небольшого диаметра.

Одной из сонографических особенностей гладкостенных *серозных цистаденом* явилось отсутствие четко визуализируемой капсулы образования, в связи с чем подобные эхографические структуры расценены как ретенционные кисты, что потребовало динамического сонографического мониторинга в течение 3-6 месяцев. Эхографическая картина обусловлена непродолжительной длительностью заболевания, при которой толщина капсулы образования минимальна ввиду незавершенных процессов фиброобразования (Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н., 2017). Наряду с этим, возникли сложности в интерпретации содержимого опухоли в 2 (9,1%) наблюдениях. Эхограммы имели схожую картину с эндометриоидными или муцинозными ОЯ. Небольшие размеры ОЯ не позволяли определить эффект акустической текучести, с целью дифференциальной диагностики геморрагического и эндометриоидного содержимого; визуализация эффекта дистального усиления эхосигнала была затруднена.

Проведение трехмерной реконструкции у всех наблюдаемых с гладкостенными *серозными цистаденомами* позволило детально осмотреть внутренний контур ОЯ. Поэтапное изучение изображения при мультипланарной реконструкции способствовало дифференциации локального стущения взвеси от эндометриоидного у 2(9,1%) с кровоизлиянием в полость серозной цистаденомы.

Особенностью эхографической визуализации папиллярных *серозных цистаденом* явилось отсутствие визуализируемых пристеночных включений в 2Д-режиме: внутренний контур капсулы образования в 11 (38,5%) наблюдениях создавал впечатление «шероховатости» или «исчерченности». Использование объемной реконструкции позволило визуализировать пристеночные компоненты небольшой величины (1-3мм).

При проведении ЦДК во всех наблюдениях с *серозными цистаденомами*, локусы кровотока в капсуле образования не определялись.

Особого внимание заслуживают результаты УЗИ у 4 пациенток с *высокодифференцированной серозной карциномой* малой величины. УЗ-исследование

в режиме ЦДК не позволило визуализировать локусы кровотока в пристеночных вегетациях у 3 (1,9 %) наблюдаемых; в 1 (0,6%) наблюдении определены локусы кровотока в папиллярных включениях с преимущественной локализацией у основания и более выраженная извитость сосудистого компонента с ответвлением и проникновением в наиболее крупную папиллу. Оценка средних значений показателей кровотока не позволила исключить пограничную микропапиллярную цистаденому.

Определены особенности эхографической визуализации *муцинозных цистаденом* малой величины. На эхограммах псевдомуцин, секретлируемый эпителием внутренней выстилки, не визуализировался в виде характерных «зерен» или «дисперсной не смещаемой взвеси», что приводило к затруднениям в дифференциальной диагностике с серозным содержимым. В 6 (17,4%) наблюдениях. содержимое опухоли было анэхогенным, создавалось впечатление о наличии единичных пристеночных включений. Подобная эхографическая картина обусловлена непродолжительной длительностью заболевания, при которой формирующиеся перегородки неоднородны по толщине, что обуславливало их неполную визуализацию в 2D-режиме. Объемная реконструкция позволила визуализировать внутриопухолевые перегородки на всем протяжении.

Разнообразие эхографической визуализации зрелых тератом неизбежно ведет к гиподиагностике, особенно в сочетании с малым диаметром, так как изоэхогенная структура опухоли может «сливаться» с окружающими тканями. Подобная картина привела к появлению термина «опухоль-невидимка» (Буланов М.Н. и соавт., 2017).

На дооперационном этапе возникли затруднения в интерпретации эхографических снимков у 4 (6,1%) наблюдаемых: на 2D эхограммах определялось округлое образование с неровным внутренним контуром. В режиме 3D-сканирования визуализировались множественные гиперэхогенные пристеночные структуры, напоминающие «глыбки снега». При оценке макропрепарата, неоднородность внутреннего контура создавал плотный жир, неравномерно оседавший на внутренней стенке образования.

Известно, что биологическая ткань, подверженная патологическим изменениям, меняет свои физические свойства. Анализ упругих характеристик биологических субстратов стал возможен с внедрением в клиническую практику метода *соноэластографии*.

С целью определения значимости СЭГ при ОЯ малой величины всем пациенткам выполнено комплексное УЗИ с использованием режима СЭГ. В основе качественной оценки эластичности лежала цветовая шкала, согласно которой плотные структуры окрашиваются оттенками синего цвета; эластичные – зеленого, красного и желтого.

Качественная оценка эластичности базировалась на классификации эластографических изображений, разработанной E.Ueno и A.Itoh в 2006 году в университете Tsukuba (Япония): первые 4 типа эластограмм характеризуют опухоль как доброкачественную, 5 тип – как злокачественную.

Количественная оценка проводилась на основании измерения коэффициента деформации ( $K_d$ ). Принято пороговое значение  $K_d$  равное 5.  $K_d$  менее 5 свидетельствует об эластичности исследуемой области, более или равное 5 – о высокой его плотности.

Эластографическая картина *серозных цистаденом* у 20 (90,0%) наблюдаемых характеризовалась *I прямым типом*, характеризующийся окрашиванием жидкостного компонента тремя цветами (следуя сверху вниз на экране): синим, зеленым, красным. По периферии определялась эластичная линия зеленого или красного цвета, соответствующая капсуле ОЯ.  $K_d=1,1\pm 0,9$ .

При наличии папиллярного компонента в серозной цистаденоме, определялся *I прямой* или *II тип* эластограмм. Во всех наблюдениях с папиллярной *серозной цистаденомой* (28) визуализируемые пристеночные включения картировались зеленым и красным цветом и характеризовались как эластичные. Четко визуализировались границы образования от овариальной ткани, что свидетельствовало об отсутствии инвазии в строму яичника. Среднее значение  $K_d$  составило  $K_d = 2,7\pm 0,9$ , что с большей долей вероятности определяло доброкачественный характер ОЯ.

Эластограммы *муцинозных цистаденом* картировались *II и III типом*: *II тип* определялся у 13(37,7%) пациенток, основным тоном был зеленый, на фоне которого лоцировались единичные вкрапления голубого и красного цветов; у 16 (47,05%) *III тип* или *мозаичный*: множественные хаотичные цветовые локусы в содержимом, с преобладанием зеленого и красного цветов. Во всех наблюдениях по периферии определялась эластичная капсула образования. Среднее значение  $K_d$  составило  $K_d=2,5\pm 0,9$ , что подтверждало доброкачественный характер ОЯ.

На основании детализации эластографических изображений удалось не только определить степень эластичности исследуемых тканей, но и, в ряде наблюдений, провести дифференциальную диагностику муцинозного и эндометриоидного содержимого. У 7 (20,3%) сонограмма в режиме серой шкалы не позволяла исключить эндометриоидную кисту. В режиме СЭГ изображение картировалось *III мозаичным типом*, в то время как для эндометриоидного компонента характерен *I обратный тип* с окрашиванием тремя цветами сверху вниз: красным, зеленым и синим.

Особого внимания заслуживают результаты СЭГ у 4 наблюдаемых с *высокодифференцированной серозной карциномой* малой величины. При проведении исследования лишь в одном наблюдении в проекции папиллярного компонента устойчиво регистрировался синий цвет с прерывистой капсулой образования. Наружный контур образования был нечетким, окрашивался в синий цвет, граница между опухолью и тканью яичника локально прерывалась, с углублением участков синего цвета из опухоли в строму.  $K_d$  во всех наблюдениях превышал дискриминационные значения. Диапазон коэффициента деформации варьировал от 5,5 до 8,1 ( $7,2 \pm 2,6$ ). Результат исследования не позволял исключить злокачественный характер ОЯ. После гистологической верификации диагноза данные пациентки были исключены из исследования.

Широкий диапазон картирования определялся при использовании режима СЭГ в оценке эластичности *зрелых тератом*. Подсчет  $K_d$  определил широкую вариабельность значений: в жировой ткани –  $K_d = 2,7 \pm 0,3$ , в плотных включениях (костно-хрящевая ткань) –  $K_d = 5,7 \pm 1,1$ .

Оценивая значимость дополнительных методов УЗ-исследования в диагностике ОЯ малой величины следует, что включение режимов 3D и СЭГ увеличивают информативность УЗИ в оценке ОЯ эпителиального генеза и могут быть предложены в качестве дополнительных методов в диагностическом алгоритме. Результаты проведенного исследования у пациенток во **II группе** указывают на невысокую диагностическую значимость 3D и СЭГ при мониторинге зрелых тератом.

Анализируя полученные результаты серологических маркеров злокачественности, нами не определено статистически значимых отличий между группами. Сывороточная концентрация опухоль ассоциированных антигенов: СА 125, НЕ4, АФП у пациенток с доброкачественными ОЯ не превышала дискриминационные значения во всех наблюдениях. У 4 с высокодифференцированной серозной карциномой малой величины, уровень антигенов в плазме крови был значительно выше такового при доброкачественных ОЯ, но не превышал референсные значения.

Оценивая эхографические индикаторы ОР на дооперационном этапе у пациенток с *серозными цистаденомами* определено, что у наблюдаемых с гладкостенной *серозной цистаденомой* достоверных различий в объеме овариальной ткани, количества антральных фолликулов (КАФ) и качества фолликулярного пула, показателях интраорганного кровотока, у большинства наблюдаемых по отношению к популяции не выявлено. Полноценная овуляция в пораженной гонаде зафиксирована у каждой второй наблюдаемой.

Базальные сывороточные уровни ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ не отличались от таковых в популяции. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии выраженных нарушений функционирования овариальной ткани.

При изучении морфофункционального состояния яичников у пациенток с папиллярными *серозными цистаденомами*, определена наибольшая редукция ОР в сравнении с исследуемыми группами. Средние значения объема неизменной овариальной ткани составили  $V = 5,9 \pm 0,8$  см<sup>3</sup>. Наиболее выраженные нарушения отмечены у 9 (32,1%) наблюдаемых с парапортальной локализацией ОЯ. Еще на дооперационном этапе объем неизменной ткани яичника составил  $V = 3,9 \pm 0,9$  см<sup>3</sup>. Особенностью интраовариальной гемодинамики явилось снижение перифолликулярной перфузии и повышение сосудистого импеданса ( $MAC = 8,1 \pm 0,6$  см/сек,  $IR = 0,65 \pm 0,03$ ). На фоне контракции питающих яичник сосудов опухолью, расположенной в области хилуса, показатели сонографии являются отражением процессов торможения фолликулогенеза.

При оценке фолликулярного аппарата обнаружено преимущественно периферическое расположение фолликулов: плотность фолликулярного аппарата была тем выше, чем дальше они располагались от ОЯ. В одном эхографическом срезе

в среднем определено  $КАФ=4,6\pm 0,7$ , диаметр фолликулов  $4,2\pm 0,3$  мм. Численные значения показателей овариальной перфузии были снижены  $МАС=9,2\pm 0,6$  см/сек  $IR=0,55\pm 0,04$ .

Полученные результаты УЗИ коррелировали с показателями биохимического скрининга ОР. Базальный уровень АМГ составил  $АМГ=2,8\pm 0,7$  нг/мл;  $ФСГ= 6,1\pm 1,4$  МЕ/л. При парапортальной локализации опухоли в 9 (32,1%) наблюдениях, базальный уровень  $ФСГ$  составил  $8,1\pm 1,4$  МЕ/л, что свидетельствовало о снижении репродуктивной функции.

Сывороточная концентрация ЛГ и Е2 значительно не отличалась от таковых в популяции, что характеризует лабильность указываемых маркеров в отношении оценки ОР.

Оценивая состояние ОР у пациенток с *муцинозными цистаденомами* на дооперационном этапе, определено исходное нарушение морфофункционального состояния яичников: объем неизменной овариальной ткани был снижен в сравнении с популяционными значениями и составил  $V=5,5\pm 0,8$  см<sup>3</sup> ( $p\leq 0,05$ ). Согласно имеющимся представлениям, объем яичниковой паренхимы не всегда является отражением функционального состояния яичников. Количественная и качественная оценка фолликулярного пула свидетельствовала об угнетении функциональной активности гонады:  $КАФ=5,3\pm 0,7$ , максимальный диаметр не превышал  $6,0\pm 1,0$  мм. Фолликулярный аппарат распределялся хаотично как в корковом веществе, так и в строме яичника. Определялась дегенерация фолликулярного пула в овариальной паренхиме, прилежащей к капсуле ОЯ, что характеризовалось наличием неправильной «полулунной» или «булавовидной» формы диаметром не более 4 мм. Подобная эхографическая картина обусловлена незавершенными процессами фиброзирования капсулы ОЯ, в результате чего происходит оттеснение и деформация фолликулов в прилежащей овариальной ткани.

Гемодинамическая картина характеризовалась низкоскоростным кровотоком с высоким импедансом, что свидетельствовало о нарушении архитектоники сосудистой сети в гонаде.

Показатели АМГ коррелировали с данными сонографии: анализ базальной секреции АМГ в образцах сыворотки в среднем составил  $3,1\pm 0,2$  нг/мл. Базальная концентрация  $ФСГ$  составила  $5,7\pm 1,6$  МЕ/л и не отличалась от средних значений таковой среди обследуемых групп.

Детализация сонографических и биохимических характеристик ОР у 65 пациенток со *зрелыми тератомами* в сопоставлении с таковыми в популяции, определила отсутствие выраженных морфофункциональных нарушений у всех наблюдаемых на дооперационном этапе. Объем овариальной паренхимы составил  $V=6,8\pm 0,6$  см<sup>3</sup>. Антральные фолликулы имели правильную округлую форму, располагались равномерно, как в центральной части яичниковой ткани, так и по периферии.  $КАФ= 7,1\pm 0,5$ . Показатели интраорганного кровотока значимо не отличались от таковых в популяции. Базальная концентрация АМГ составила  $3,4\pm 0,6$  нг/мл,  $ФСГ - 5,4\pm 1,4$  МЕ/л.

Оценивая морфофункциональное состояние яичников *через 3 месяца* после лапароскопической цистэктомии исследуемых опухолей выявлено увеличение объема оперированной гонады в среднем в 1,5 раза у всех пациенток независимо от морфогенеза яичникового образования, что объясняется нарушениями архитектоники микроциркуляторного русла, приводящими к транзиторному отеку оперированной гонады. Количественный анализ фолликулярного пула в исследуемых группах свидетельствовал о наибольшем снижении фолликулярной плотности среди наблюдаемых со зрелыми тератомами - в 2,3 раза в сравнении с дооперационными показателями. Выявлено снижение концентрации АМГ в сравнении с дооперационными значениями в среднем в среднем в 1,5 раза. Минимальные фолликулярные потери были зафиксированы в группе муцинозных цистаденом – снижение в среднем в 1,3 раза. Зафиксированные колебания сывороточной концентрации биохимических маркеров ОР не обладали статистической мощностью.

Подобные изменения связаны с тем, что во время энуклеации эпителиальных опухолей повреждающее действие на овариальную ткань минимально ввиду наличия толстой фиброзной капсулы, в то время как цистэктомия тонкостенных зрелых тератом сопровождается техническими трудностями по причине нечеткой визуализации границ образования и интактной ткани и, как следствие, сопровождается наибольшими потерями прилежащей овариальной ткани.

Эхографический анализ морфофункционального состояния яичников *через 6 месяцев* после оперативного лечения определил улучшение сонографических характеристик ОР у большинства наблюдаемых в сравнении с предыдущим исследованием. Объем оперированной гонады в среднем снизился в 1,5 раз, что отражало восстановление микроциркуляции и ремоделирование интраовариальной архитектоники. Фиксация качественных и количественных характеристик фолликулярного пула и подсчет численных значений гемодинамических показателей, подтверждали улучшение морфофункционального состояния оперированной гонады в сравнении с предыдущим исследованием, однако были ниже таковых в популяции ( $p \leq 0,05$ ).

Анализируя концентрацию АМГ и ФСГ, нами определено увеличение численных значений Антимюллера гормона в среднем в 1,3 раза и снижение ФСГ в 1,5 раз. Текущий анализ базальной секреции Е2 определил его транзиторное повышение. Полученные численные значения ЛГ оставались перманентными.

Регистрируемые нарушения функциональной активности овариальной ткани связаны с гистогенезом ОЯ. В когорте *опухолей эпителиального генеза* наихудшие результаты ультразвуковых и биохимических характеристик ОР определялись у обследованных с папиллярными *серозными цистаденомами*. Зафиксировано снижение параметров ОР: объема яичниковой ткани в среднем в 1,5 раз, КАФ в 1,3 раза. Гемодинамика характеризовалась обеднением интраовариальной перфузии. Концентрация АМГ снизилась в 1,4 раза в сравнении с предыдущим исследованием. В группе гладкостенных *серозных цистаденом* и *муцинозных цистаденом* показатели

сонографических и биохимических индикаторов ОР стремились к исходным значениям.

Примечательным оказалось снижение показателей ОР в группе *зрелых тератом*. Объем здоровой овариальной ткани у 14 (21,5%) с парапортальной локализацией зрелых тератом составлял  $V=5,4\pm 1,0 \text{ см}^3$ . Визуализируемые фолликулы, диаметром до 4 мм, имели правильную округлую форму и располагались преимущественно по периферии; КАФ=4,1±0,9. При ЦДК определялся низкоскоростной кровоток с высоким импедансом (МАС=9,8 ±0,2 см/сек; IR=0,51±0,01). Сывороточная концентрация АМГ в среднем составляла АМГ=2,4±0,6 нг/мл. Очевидно, что локализация зрелых тератом в месте прохождения питающих сосудов затрудняет энуклеацию опухоли и сопровождается повышенной кровоточивостью, что требует применения дополнительного гемостаза и сопряжено с потерей ткани яичника.

Интерпретация результатов эхографического скрининга *через 12 месяцев* после оперативного лечения у пациенток **I группы** свидетельствовала об улучшении изучаемых параметров у 54(64,2%): ультразвуковые показатели и биохимические маркеры ОР стремились к дооперационным значениям.

Анализ собственных данных подтвердил мнение ряда исследователей о негативном влиянии папиллярных *серозных цистаденом* на функциональную активность овариальной паренхимы (R. Fleming et.al., 2015). Наихудшие результаты определены у обследованных с наличием папиллярного компонента в серозной цистаденоме:  $V=4,1\pm 0,8 \text{ см}^3$ ; КАФ=3,0±0,3; МАС=13,2±0,8; IR=0,45±0,05. АМГ=2,1±0,2 нг/мл; ФСГ=6,6± 1,5 МЕ/л

Очевидна зависимость гипофункции яичниковой ткани от пролиферативных способностей опухоли. В условиях фиброзирования капсулы растущей папиллярной *серозной цистаденомой* происходят необратимые процессы замещения функционально- активных клеток овариальной паренхимы соединительнотканью клетками. Сращение капсулы с подлежащей тканью сопровождается овариальными потерями при энуклеации опухоли.

Индивидуальный анализ эхографических и биохимических маркеров ОР у наблюдаемых позднего репродуктивного возраста, характеризовался стойкими нарушениями функционирования гонад. Поскольку негативное влияние на гонаду совпадает с физиологическим угасанием овариальной функции, целесообразным считаем необходимость информирования данной группы пациенток о возможности витрификации ооцитов для последующей реализации репродуктивной функции.

Зафиксированное улучшение морфофункционального состояния яичников у 4 (18,7%) пациенток с *муцинозными цистаденомами* через 12 месяцев после оперативного лечения свидетельствует об обратимых процессах фолликулогенеза после устранения механического сдавления ткани яичника и является определяющим в пользу выбора хирургической тактики.

Оценка сонографических маркеров у наблюдаемых **II группы** свидетельствовала о редукции ОР в среднем в 1,4 раза по сравнению с исходными показателями.

Высокая частота овариальных потерь зафиксирована у наблюдаемых со *зрелыми тератомами*, расположенными как в строме яичника, так и в парапортальной области. Эхографический анализ параметров ОР у обследуемых характеризовался ухудшением изучаемых показателей:  $V_{cp}=4,1 \pm 0,4 \text{ см}^3$ ), КАФ= $3,1 \pm 0,6$ ), МАС  $9,1 \pm 0,5 \text{ см/сек}$ ; ИР  $0,49 \pm 0,04$ . Снижение ОР сопряжено с техническими сложностями, возникающими во время энуклеации зрелых тератом и необходимостью использования селективной коагуляции.

Оценивая сывороточную концентрацию основного биохимического маркера ОР в группе определено, что у 41(63%) пациентки она АМГ составила  $2,6 \pm 0,6 \text{ нг/мл}$ . Наибольшее снижение зафиксировано при парапортальной и стромальной локализацией зрелых тератом: АМГ= $1,2 \pm 0,5 \text{ нг/мл}$ .

Изменения сывороточных концентраций биохимических маркеров являются наглядной демонстрацией корреляции с показателями ультразвукового скрининга. В настоящем исследовании был рассчитан показатель уровня снижения Антимюллера гормона, коррелирующий с потерей примордиального пула и выраженный в процентах. Расчет коэффициента снижения АМГ осуществляется по формуле:

$$K = \frac{\text{АМГ}_1 - \text{АМГ}_2}{\text{АМГ}_1} \times 100\%$$

K - коэффициент снижения АМГ (%); АМГ<sub>1</sub>- среднее значение АМГ до операции; АМГ<sub>2</sub> – среднее значение АМГ через год после операции.

К 12 месяцам после оперативного лечения у наблюдаемых с гладкостенными серозными цистаденомами коэффициент снижения АМГ составил 9,7%, папиллярными серозными цистаденомами- 9,9%, с муцинозными цистаденомами – 9,1%, Частота снижения АМГ во **II группе** составила 21,1 %.

Полученные процентные показатели соотносили с исходными данными в дооперационном периоде наблюдения.

Концентрация ФСГ в плазме крови через 3 месяца после оперативного лечения у всех наблюдаемых транзиторно повышена в 1,3 раза. К 12 месяцам после операции нормативные значения определены во всех исследуемых группах, независимо от морфологической принадлежности ОЯ.

Изучение уровня ЛГ и Е2 в сыворотке крови указывало на их перманентную концентрацию в течение всего периода наблюдения, в связи с чем значимость данных биохимических маркеров в оценке состояния ОР расценена как низкая. Аналогичные результаты исследования о низкой информативности ЛГ и Е2 в оценке тотального ОР были получены рядом авторов (Крутова В.А. и соавт., 2016; М.А. Курцер М.А. и соавт., 2018).

Оценивая состояние ОР у наблюдаемых, проведено патоморфологическое исследование с анализом *морфометрических характеристик* удаленных фрагментов

ОЯ. На первом этапе морфометрического анализа оценивали **толщину фиброза (F)** в капсуле ОЯ (таблицу 1).

Оценивая толщину фиброза в капсуле эпителиальных ОЯ, наибольшая **F** определялась в образцах папиллярных *серозных цистаденом*  $F_{cp}=1,11\pm 0,112$  мкм. В капсуле *муцинозных цистаденом* **F** составила  $F_{cp}=0,946\pm 0,148$  мкм. В большинстве наблюдений 20(58,8%) **F** была выше медианного показателя в группе. Наименьшая **F** в капсуле ОЯ определялась в срезах гладкостенных *серозных цистаденом*  $F_{cp}=0,616\pm 0,076$  мкм.

Обсуждая полученные результаты следует обратить внимание на механизмы опухолегенеза. Способность к пролиферации *серозных цистаденом* с папиллярным компонентом обуславливает активацию процессов фиброзирования подлежащей овариальной стромы, а торпидные этапы опухолевого роста *серозных цистаденом* с гладкостенной капсулой образования являются отражением наименьшей **F** в группе.

В образцах *зрелых тератом* **F** была наименьшей среди всех исследуемых групп ( $F_{cp}=0,464\pm 0,106$  мкм), что является отражением низкой пролиферативной активности крайне низкую способность к инвазивному росту.

Оценка морфометрических характеристик недостаточна без учета локализации ОЯ в структуре яичника. Очевидным представляется тот факт, что в области наибольшей перфузии, формирование опухолевых структур происходит быстрее, чем при иных локализациях. В контексте изучаемого вопроса, подтверждением данного предположения явились результаты комплексной оценки зависимости толщины фиброза от локализации в области ворот яичников: независимо от морфотипа ОЯ, во всех группах при парапортальной локализации опухоли, **F** была выше медианных значений.

**Таблица 1- Сравнительная оценка толщины фиброза в исследуемых образцах**

Изучаемый фактор		Толщина фиброза (мм)			Критерий достоверности
		Med	Min	Max	
<b>Морфотип опухоли</b>					
<i>I группа</i> <i>n=84</i>	<i>n=22</i>	0,616	0,202	1,25	<i>Критерий Краскела-Уоллиса</i> <i>P=0,0083</i>
	<i>n=28</i>	1,11	0,424	1,75	
	<i>n=34</i>	0,946	0,316	1,48	
<i>II группа</i> <i>n=65</i>	<i>n=65</i>	0,464	0,188	1,01	
<b>Локализация опухоли</b>					
<i>I группа</i> <i>n=65</i>	<i>Эксцентрично</i> <i>n=71</i>	0,539	0,202	0,975	<i>Критерий Краскела-Уоллиса</i> <i>P=0,327</i>
	<i>Парапортально</i> <i>n=13</i>	0,654	0,308	1,074	

<b>II группа</b> <i>n=65</i>	<i>В строде</i> <i>n=21</i>	0,451	0,188	0,864	<i>Критерий</i> <i>Краскела-</i> <i>Уоллиса</i> <i>P=0,471</i>
	<i>Эксцентрично</i> <i>n=30</i>	0,464	0,312	0,946	
	<i>Парапортально</i> <i>n=14</i>	0,919	0,402	1,758	

Следующим этапом морфометрического обследования явилась оценка наличия интактной овариальной ткани (Т) в зависимости от гистогенеза и локализации ОЯ в структуре гонады. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Сравнительная оценка наличия овариальной ткани в образцах**

Изучаемый фактор		Интактная ткань обнаружена <i>n=67</i>		Интактная ткань не обнаружена <i>n=82</i>		Критерий достоверности
		Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
<b>Морфотип опухоли</b>						
<b>I группа</b> <i>n=84</i>	<i>n=22</i>	12	14,2	10	11,9	<i>Х<sup>2</sup>Пирсона</i> <i>p=0,022</i>
	<i>n=28</i>	6	21,4	22	27,3	
	<i>n=34</i>	2	5,8	32	36,9	
<b>II группа</b> <i>n=65</i>	<i>n=65</i>	47	72,3	18	27,7	
<b>Локализация опухоли</b>						
<b>I группа</b> <i>n=84</i>	<i>Эксцентрично</i> <i>n=71</i>	12	14,2	59	70,2	<i>Х<sup>2</sup>Пирсона</i> <i>p=0,052</i>
	<i>Парапортально</i> <i>n=13</i>	8	9,5	5	5,9	
<b>II группа</b> <i>n=65</i>	<i>В строде</i> <i>n=21</i>	21	30,7	-	-	
	<i>Эксцентрично</i> <i>n=30</i>	15	23,0	15	23,0	
	<i>Парапортально</i> <i>n=14</i>	11	16,9	3	4,6	

С учетом морфологического варианта ОЯ, наличие интактной овариальной ткани между группами распределялось неравномерно: с гладкостенной серозной

цистаденомой 12 (54, 5%), с папиллярными серозными цистаденомами - 6(21,4%), с муцинозными цистаденомами - 2 (5,8 %), со зрелыми тератомами –47 (72,3%).

Согласно представленным данным таблицы 2, наибольшая частота обнаружения овариальной ткани выявлена в срезах с гладкостенными серозными цистаденомами 12(54,5%) и зрелыми тератомами 47(72,3%).

С учетом имеющихся результатов, морфологические варианты ОЯ объединяет наименьшая **F** в капсуле. Детальный анализ образцов с наличием овариальной ткани определил, что **F** в них была ниже медианного значения (**F**<sub>ср</sub> <0,626 мкм). Вероятность обнаружения ткани яичника возрастает с уменьшением **F** в капсуле образования, что сопряжено с техническими сложностями во время цистэктомии.

Развивая тему обоснованного интереса к техническим особенностям лапароскопической цистэктомии, мы провели анализ корреляционной зависимости наличия овариальной ткани в исследуемых образцах от расположения ОЯ в структуре гонады.

Изолированная оценка эпителиальных ОЯ не выявила достоверной связи между наличием овариальной ткани в гистопрепаратах и локализацией опухоли: интактная ткань яичника равномерно распределялась как при эксцентричном расположении, так и при парапортальном.

Анализируя наличие овариальной ткани в гистопрепаратах зрелых тератом, обнаружено, что в большинстве наблюдений у 20 из 21 с парапортальной локализацией определялась овариальная ткань, что указывает на взаимосвязь овариальных потерь со стромальной локализацией зрелых тератом.

Последующим этапом морфометрического анализа явилась оценка качественных и количественных характеристик *фолликулярного пула* в овариальной ткани с учетом гистогенеза и локализации ОЯ.

Анализ фолликулярного аппарата в **I группе** определил наличие фолликулярного аппарата в 5(5,9%) гистологических образцах: 4(5,0%) с гладкостенной серозной цистаденомой, 1(1,2%) с муцинозной цистаденомой.

Фолликулярный пул в тканевых фрагментах серозных цистаденом с папиллярным компонентом характеризовался сочетанием неизменных и дегенеративных форм, с преобладанием нативных фолликулов: примордиальные -  $3,77 \pm 3,3$ , и первичными  $1,6 \pm 2,1$ . В гистологическом образце с муцинозной цистаденомой определены единичные дегенеративные формы.

Исходя из полученных данных морфометрии, редукция фолликулярного аппарата в гистологических образцах **I группы** свидетельствует о негативном влиянии ОЯ эпителиального генеза на фолликулогенез еще на дооперационном этапе. Формирование фиброзной капсулы эпителиальных ОЯ, характеризующееся замещением прилежащей овариальной паренхимы фиброзирующими элементами, является основным патогенетическим механизмом, снижающим функциональную активность гонады.

Оценивая характеристики фолликулярного аппарата во **II** группе, наличие фолликулярного аппарата определено во всех образцах с обнаруженной овариальной тканью 47(72,3%).

Анализ качественных характеристик фолликулярного пула определил превалирование неизмененных форм над патологическими. Общее число фолликулов на  $1 \text{ мм}^2$  составило  $5,36 \pm 0,21$ , что соответствовало показателям в популяции здоровых женщин (Л.Ф. Курило, 2009). Фолликулы в большинстве наблюдений были представлены примордиальными формами  $4,77 \pm 3,3$  и первичными формами  $2,16 \pm 2,1$ . Дегенеративные формы составили  $3,16 \pm 3,8$ . Комплексный анализ характеристик фолликулярного пула в зависимости от локализации не выявил достоверной корреляционной связи.

Следствием комплексной оценки фолликулогенеза в исследуемых группах с учетом возрастных особенностей, стало подтверждение критических снижений ОР у пациенток позднего репродуктивного возраста, которое характеризовалось редукцией фолликулярной плотности  $3,6 \pm 0,7$  в  $1 \text{ мм}^2$ .

Подведение итогов гистологического обследования позволяет заключить, что состояние ОР при ОЯ малой величины зависит от мультифакторных причин: морфологического варианта, локализации ОЯ и возраста наблюдаемой.

Определена достоверная зависимость потерь овариальной ткани от **F** в капсуле ОЯ: чем больше **F**, тем меньше вероятность непреднамеренного удаления интактной ткани яичника, прилежащей к опухоли.

Определена достоверная зависимость **F** от морфогенеза ОЯ: в группе ОЯ эпителиального генеза она достоверно выше, чем в зрелых тератомах ( $p \leq 0,05$ ).

Локализация зрелых тератом в строме яичников, достоверно увеличивает вероятность непреднамеренного удаления интактной овариальной ткани, ввиду наличия тонкой капсулы и нечеткой визуализации границ ОЯ и ткани яичника.

Оценка характеристик фолликулярного пула показала, что эпителиальные ОЯ негативно влияют на фолликулогенез еще на до оперативного лечения. На дооперационном этапе у пациенток со зрелой тератомой малой величины не определено снижение параметров ОР.

С учетом возрастных аспектов, ОЯ снижает уровень ОР еще до оперативного лечения, что ассоциировано с наложением физиологического угасания функциональной активности овариальной гонаде и наличием опухолевого процесса.

Отдаленные результаты оперативного лечения изучены на основании репродуктивного здоровья. Регулярный менструальный цикл на дооперационном этапе определен у подавляющего большинства пациенток 140 (93,9%). Нарушения менструальной функции, характеризовавшиеся нерегулярными менструациями, аномальными маточными кровотечениями и олигоменореей, выявлены у 9(10,2%) пациенток I группы. При зрелых тератомах менструальный цикл был не изменен.

Детализация характеристик менструальной функции после органосохраняющего лечения не выявила существенных изменений менструальной

функции у наблюдаемых из I группы- 18 (12,0%). При зрелых тератомах повышался удельный вес гипоменструального синдрома, олигоменореи, гипоменореи -28(22,1%).

Состояние ОР после оперативного лечения ОЯ находит отражение в реализации репродуктивной функции. Через 12-24 месяца были заинтересованы в беременности 106(69,2%) обследуемых, из них реализовали репродуктивную функцию 63(59,4%) пациентки: из I группы-31(60,7%), из II группы- 37(67,2%). При анализе течения беременности угроза прерывания беременности в первом триместре, сопряженная с прогестероновой недостаточностью, выявлена у пациенток с папиллярными серозными цистаденомами 3(5,8%) и зрелыми тератомами 18(32,7%).

Самопроизвольные аборт и неразвивающаяся беременность определены у 16 (15,0%) наблюдаемых: I группа- 11(21,5%), II группа 5(9,0%).

У 27(25,4 %) наблюдаемых, заинтересованных в реализации фертильной функции, беременность не наступила: из I группы- 9(17,6%), из II группы- 18(32,7%). Следовательно, результаты исследования демонстрируют зависимость репродуктивного здоровья от морфологического варианта опухоли: у пациенток I группы показатели репродуктивного потенциала снижены еще на дооперационном этапе, во II группе не изменены. Органосохраняющие операции на яичниках по поводу зрелых тератом малой величины, несмотря на совершенствование принципов функциональной хирургии, негативно сказываются на репродуктивном здоровье.

Таким образом, эпителиальные ОЯ малой величины подлежат оперативному лечению, независимо от исходного состояния ОР, возраста и репродуктивных планов. Учитывая невысокий пролиферативный потенциал зрелых тератом, высокую вероятность редукции фолликулярного пула во время энуклеации опухоли малой величины, зрелые тератомы малой величины могут подлежать динамическому мониторингу в течение года с учетом репродуктивных планов.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные теоретические и практические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации: внедрение в клиническую практику современного метода ультразвуковой диагностики – соноэластографии, поиск и оценка дополнительных методов исследования для оценки характера ОЯ малой величины, разработка персонализированного подхода к ведению пациенток с ОЯ малой величины.

### **ВЫВОДЫ**

1. Эпителиальные опухоли яичников малой величины, вне зависимости от характера, у 30-70% наблюдаемых отличаются характерной эхографической структурой: тонкая капсула яичникового образования, отсутствие перегородок, анэхогенность содержимого, отсутствие четкой визуализации пристеночных компонентов. Эхоструктура зрелых тератом малой величины в 95 % наблюдений характеризуется изоэхогенным содержимым.
2. Включение метода соноэластографии в комплексное ультразвуковое исследование опухолей яичников повышает диагностическую значимость ультразвукового метода на 7-10%, кроме зрелых тератом.

3. На основании клинико-морфологических данных показано, что на дооперационном этапе у пациенток фертильного возраста опухоли яичников эпителиального генеза, приводят к снижению овариального резерва: серозные гладкостенные цистаденомы на 8,2%, серозные папиллярные цистаденомы на 14,5%, муцинозные цистаденомы на 9,1%. При зрелых тератомах малой величины состояние овариального резерва не отличается от популяционных значений.
4. В послеоперационном периоде, вне зависимости от морфологической характеристики опухоли, констатировано снижение овариального резерва в сравнении с исходными показателями: гладкостенные серозные цистаденомы 9,7%, папиллярные серозные цистаденомы 9,9%, муцинозные цистаденомы 9,6%, зрелые тератомы 21,1%.
5. После лапароскопической цистэктомии в течение 12-24 месяцев, зафиксированы нарушения репродуктивной функции: в группе опухолей эпителиального генеза 17,6%; в группе зрелых тератом 32,7%.
6. По результатам клинико-морфологического обследования определено, что эпителиальные опухоли малой величины подлежат оперативному лечению, независимо от исходного состояния овариального резерва, возраста и репродуктивных планов пациентки. Целесообразно проведение динамического мониторинга зрелых тератом малой величины в течение 6-12 месяцев при планировании беременности и характерной сонографической картине. Выбор тактики ведения пациенток с доброкачественными яичниковыми образованиями малой величины должен базироваться на оценке гистогенеза опухоли, показателях ОР, возраста и фертильных планов.

### **Практические рекомендации**

1. Всем пациенткам с яичниковыми образованиями малой величины, независимо от морфологического типа опухоли, рекомендовано проведение ультразвукового исследования в 2D/3D- режимах.
2. При сомнительном результате ультразвукового исследования в оценке характера яичникового образования целесообразно использование метода соноэластографии с определением коэффициента деформации.
3. Пациентки с опухолями яичников эпителиального генеза подлежат оперативному лечению в связи с наличием пролиферативной активности данной морфологической группы опухолей. При планировании беременности наблюдаемым со зрелыми тератомами малой величины возможно проведение динамического ультразвукового мониторинга в связи с низким пролиферативным потенциалом, наиболее выраженными потерями овариальной паренхимы при энуклеации опухоли.
4. Пациенткам репродуктивного возраста с яичниковыми образованиями малой величины, планирующим реализацию репродуктивной функции необходимо

проводить многоуровневый анализ состояния овариального резерва с оценкой эхографических и биохимических индикаторов на дооперационном этапе и после оперативного лечения.

5. Пациенткам, планирующим беременность, необходима стратификация репродуктивного потенциала. При отсутствии наступления самопроизвольной беременности у наблюдаемых со сниженным овариальным резервом через 6-12 месяцев после оперативного лечения следует рекомендовать использование вспомогательных репродуктивных технологий

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Argun, M.Z. Influence of modern methods of hemostasis ovarian reserve/A.A. Solomatina, I.Z. Khamzin, O.V. Bratchikova, //4-th European Congress on Endometriosis, Austria, Vienna, 22-24 November 2018 P19-20. Аргун М.З. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв / А. А. Соломатина, И. З. Хамзин, М.З. Аргун // Материалы 4-й Европейский конгресс по эндометриозу – Австрия, Вена, 22-24 ноября 2018. С. 19-20
2. Аргун, М.З. Оценка овариального резерва до и после лапароскопической хирургии эндометриоза яичников малой величины /А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, М.З. Аргун, и др., // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине- Москва, 21-24 января 2019. С 420-421
3. Аргун, М.З. Влияние современных методов гемостаза на генеративный аппарат яичников/ А. А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.З. Аргун и др.// Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине- Москва,21-24 января 2019. С 421-422
4. Аргун, М.З. Значимость соноэластографии в диагностике опухолей яичников малой величины/ А. А. Соломатина, О.В. Братчикова, М.З. Аргун и др. // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине-Москва 21-24 января 2019- С.193-194
5. Аргун, М.З. Морфофункциональные особенности яичников при доброкачественных кистозных опухолях малой величины / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.З. Аргун и др.// **Журнал анатомии и гистопатологии**. 2019.- №8(3).- С.46-52
6. Аргун, М.З. Значимость современных методов ультразвуковой диагностики в оценке яичниковых образований малой величины. /А.А. Соломатина, О.В. Братчикова, М.З. Аргун и др.// **Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии**. 2019.- №18(2).-С. 41-47
7. Аргун, М.З. Эндометриоз яичников малой величины. Состояние овариального резерва до и после органосохраняющих операций/ А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, М.З. Аргун, и др.// **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**.-2019.-№18(1).- С.20-26

8. Аргун, М.З. Значимость ультразвуковых методов исследования в диагностике яичниковых образований малой величины/ А.А. Сажина, М.З. Аргун, Л.Б. Чабиева //Материалы XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 21 марта 2019 - С.19-20.

9. Аргун, М.З. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв/ А.И. Пономарева, И.З. Хамзин, М.З. Аргун. //Материалы XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, 21 марта 2019- С.22-23.

10. Argun, M.Z. Individual approach to the choice of optimal treatment technique small ovarian endometriosis// A.A. Solomatina, E.A. Sadovnikova, M.Z. Argun, //XVIII International congress of medical sciences - Bulgaria, Sofia, 09-12 may, 2019 –С. P 192. Аргун М. З., Индивидуальный подход к выбору оптимальной методики лечения эндометриоза малых яичников/ / А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, М.З. Аргун, //Материалы XVIII Международного конгресса медицинских наук - Болгария, София, 09-12 мая 2019 г. –С. 192